

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

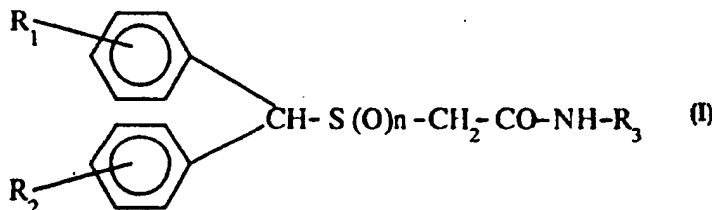
65

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/165	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/01171 (43) Date de publication internationale: 12 janvier 1995 (12.01.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00802 (22) Date de dépôt international: 30 juin 1994 (30.06.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/08011 30 juin 1993 (30.06.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA- TOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur- Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LAURENT, Philippe [FR/FR]; 37, rue de la Glacière, F-69600 Oullins (FR). (74) Mandataires: LE GUEN, Gérard etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).	(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

(54) Title: USE OF ACETAMIDE DERIVATIVES FOR MODIFYING FEEDING BEHAVIOUR

(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES D'ACETAMIDE POUR MODIFIER LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE



(57) Abstract

The present invention relates to the use of compounds having the formula (I) wherein R₁ is selected among H, 4-fluoro, 3-fluoro and 4-chloro; R₂ is selected among H, 4-fluoro and 3-fluoro; R₃ is selected among H, OH and isopropyl; and n = 0 or 1. These compounds are useful for the fabrication of a medicament which modifies feeding behaviour.

(57) Abrégé

La présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), dans laquelle R₁ est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro, R₂ est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro, R₃ est choisi parmi H, OH et isopropyle et n = 0 ou 1, pour la fabrication d'un médicament modifiant le comportement de prise alimentaire.

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

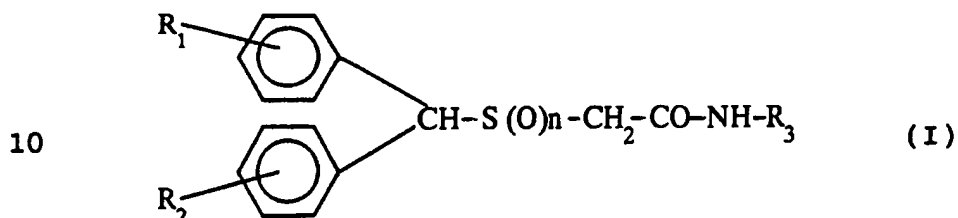
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

UTILISATION DE DERIVES D'ACETAMIDE POUR MODIFIER LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'acétamide et leurs isomères optiques pour la fabrication de médicaments modifiant le comportement de prise alimentaire.

5 La présente invention vise plus particulièrement l'utilisation de composés de formule :



dans laquelle :

15 R_1 est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro,
 R_2 est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro,
 R_3 est choisi parmi H, OH et isopropyle et
 $n = 0$ ou 1.

Ces composés comprennent notamment :

20 l'adrafinil ou acide benzhydrylsulfinylacétohydroxamique
(décrit dans FR-A-2 326 181),
le modafinil ou benzhydrylsulfinylacétamide
(décrit dans FR 2 385 693),
le 4-fluoro benzhydrylsulfinylacétamide,
le 4-chloro benzhydrylsulfinylacétamide,
25 le 4,4'-difluoro benzhydrylsulfinylacétamide,
le N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,
(décrits dans FR-A-2 528-038)
le 3,3'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,
(décrit dans FR-A-2 601 673)
30 le 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide,
(décrit dans FR-A-2 602 768)
et le benzhydrylthioacétamide
(décrit dans FR-A-2 606 015).

Les composés ont été décrits comme stimulants du système nerveux central.

On a maintenant découvert que ces composés peuvent être également utilisés en thérapeutique comme
5 modificateurs ou régulateurs du comportement de prise alimentaire chez l'homme et les animaux.

La présente invention a en conséquence pour objet l'utilisation des composés de formule I et leurs isomères optiques pour la fabrication d'un médicament
10 modifiant le comportement de prise alimentaire.

Le médicament permet en particulier de retarder la prise alimentaire et peut donc constituer une aide précieuse pour la régulation du poids, notamment chez les individus qui suivent un régime alimentaire.

15 Le médicament peut être présenté notamment sous une forme convenant pour l'administration par voie orale. Généralement les doses administrées sont inférieures à celles utilisées pour stimuler le système nerveux central.

20 On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques mettant en évidence les effets des composés de formule I sur la prise alimentaire.

25 EFFET DU MODAFINIL SUR LA CONSOMMATION DE NOURRITURE CHEZ LA SOURIS

La méthode utilisée a été décrite par Ladurelle et coll. (LADURELLE N, DUTERTRE-BOUCHER D, COSTENTIN J (1991) Stimulation of D1 and D2 dopamine
30 receptors produces additive anorectic effects. Fundam Clin Pharmacol, 5, 481-490).

Les souris (mâle, MNRI, JANVIER) à jeun depuis 18 heures (eau ad libitum), sont mises en cage individuelle après l'administration intra-péritonéale de
35 modafinil, en suspension dans une solution de gomme

arabique, sous un volume de 20 ml/kg. Un biscuit, préalablement pesé, est placé dans chaque cage, 30 minutes après l'administration de modafinil. la consommation de nourriture est déterminée par pesée du biscuit

5 15, 30, 60, 120 et 180 minutes après son introduction.

La consommation de nourriture pour les périodes 0-15, 15-30, 30-60, 60-120 et 120-180 minutes est présentée dans le tableau suivant :

10

	MODAFINIL mg/kg i.p.	Nombre souris	Quantité de nourriture ingérée (mg \pm E.S.M.) pendant la période				
			0-15 min	15-30 min	30-60 min	60-120 min	120-180 min
15	0	36	443 \pm 18.3	235 \pm 15.5	329 \pm 27.8	358 \pm 38.8	340 \pm 41.5
	2	12	335 \pm 29.5 *	168 \pm 26.9 *	246 \pm 33.7	392 \pm 50.8	400 \pm 83.3
	4	12	330 \pm 29.8 **	150 \pm 30.3 **	243 \pm 34.1	432 \pm 64.4	400 \pm 87.8
20	8	12	276 \pm 21.1 ***	119 \pm 25.2 ***	263 \pm 27.5	466 \pm 72.4	363 \pm 76.1
	16	36	285 \pm 19.5 ***	131 \pm 12.0 ***	251 \pm 17.0 *	519 \pm 23.4 **	399 \pm 39.0
25	32	24	217 \pm 20.9 ***	84 \pm 13.2 ***	215 \pm 16.2 ***	505 \pm 38.5 *	567 \pm 61.3 **
	64	24	172 \pm 20.0 ***	51 \pm 6.1 ***	125 \pm 12.7 ***	360 \pm 33.0	497 \pm 35.4
30	128	24	150 \pm 19.3 ***	38 \pm 6.8 ***	100 \pm 14.3 ***	255 \pm 49.3	266 \pm 22.9

Pour permettre une meilleure appréciation des quantités de nourriture ingérée, la consommation est calculée, par 5 minutes, pour chaque période.

5

	MODAFINIL mg/kg i.p.	Nombre souris	Nourriture ingérée (mg \pm E.S.M.) par 5 min pendant la période				
			0-15 min	15-30 min	30-60 min	60-120 min	120-180 min
10	0	36	148 \pm 6.1	78 \pm 5.2	55 \pm 4.6	30 \pm 3.2	28 \pm 3.5
	2	12	112 \pm 9.8 *	56 \pm 9.0 *	41 \pm 5.6	33 \pm 4.2	33 \pm 6.9
	4	12	110 \pm 9.9 **	50 \pm 10.1 **	41 \pm 5.7	36 \pm 5.4	33 \pm 7.3
15	8	12	92 \pm 7.0 ***	40 \pm 8.4 ***	44 \pm 4.6	39 \pm 6.0	30 \pm 6.3
	16	36	95 \pm 6.5 ***	44 \pm 4.0 ***	42 \pm 2.8 *	43 \pm 1.9 **	33 \pm 3.3
20	32	24	72 \pm 7.0 ***	28 \pm 4.4 ***	36 \pm 2.7 ***	42 \pm 3.2 *	47 \pm 5.1 **
	64	24	57 \pm 6.7 ***	17 \pm 2.0 ***	21 \pm 2.1 ***	30 \pm 2.7	41 \pm 2.9
25	128	24	50 \pm 6.4 ***	13 \pm 2.3 ***	17 \pm 2.4 ***	21 \pm 4.1	22 \pm 1.9

Le modafinil, administré par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant le début de l'essai, entraîne une diminution significative de la prise de nourriture chez la souris, dès la plus faible dose étudiée (2 mg/kg). Cette diminution, dose dépendante, est observée pendant les 60 premières minutes de l'essai aux doses de 16, 32, 64 et 128 mg/kg.

L'augmentation significative de la prise de nourriture observée 90 minutes après administration de 16 et 32 mg/kg de modafinil est interprétée comme une compensation de la diminution observée pendant les 60

5

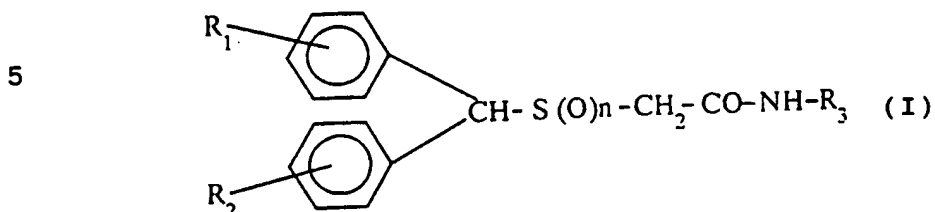
premières minutes de l'essai. En effet, la consommation totale de nourriture pendant toute la durée de l'essai n'est pas singificativement différente de celle du lot témoin.

5

- 6 -

REVENDICATIONS

1. Utilisation des composés de formule :



10 dans laquelle :

R_1 est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro,

R_2 est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro,

R_3 est choisi parmi H, OH et isopropyle et

$n = 0$ ou 1,

15 et de leurs isomères optiques,

pour la fabrication d'un médicament modifiant le comportement de prise alimentaire.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans

laquelle le composé est choisi parmi :

20 l'adrafenil ou acide benzhydrylsulfinylacétohydroxamique,

le modafinil ou benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4-fluoro benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4-chloro benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4,4'-difluoro benzhydrylsulfinylacétamide,

25 le N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,

le 3,3'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide,

et le benzhydrylthioacétamide.

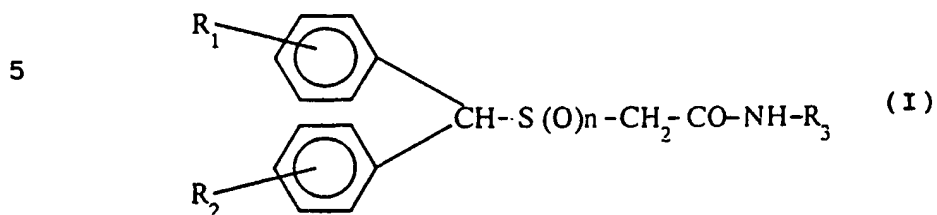
3. Utilisation selon la revendication 1 dans

30 laquelle le composé est le modafinil.

4. Méthode pour modifier le comportement de prise alimentaire chez un patient, qui comprend l'administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement

- 7 -

efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule :



10 dans laquelle :

R_1 est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro,

R_2 est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro,

R_3 est choisi parmi H, OH et isopropyle et

$n = 0$ ou 1 ,

15 et de leurs isomères optiques.

5. Méthode pour modifier le comportement de prise alimentaire chez un patient, qui comprend l'administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé choisi parmi :

20 l'adrafinil ou acide benzhydrylsulfinylacétohydroxamique,

le modafinil ou benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4-fluoro benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4-chloro benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4,4'-difluoro benzhydrylsulfinylacétamide,

25 le N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,

le 3,3'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide,

et le benzhydrylthioacétamide.

30 6. Méthode pour modifier le comportement de prise alimentaire chez un patient, qui comprend l'administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace de modafinil.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. l. Application No
 PCT/FR 94/00802

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 601 673 (LABORATOIRE LAFON) 22 January 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 326 181 (LABORATOIRE LAFON) 29 April 1977 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 October 1978 cited in the application see claims ---	
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 1994

Date of mailing of the international search report

20.09.94

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 94/00802

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. .
A	FR,A,2 528 038 (LABORATOIRE LAFON) 9 December 1982 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 606 015 (LABORATOIRE LAFON) 6 May 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 602 768 (LABORATOIRE LAFON) 19 February 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 June 1993 see claims ---	
A	FR,A,2 593 809 (LABORATOIRE LAFON) 7 August 1987 see claims ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABORATOIRE LAFON) 18 December 1991 see claims -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2601673	22-01-88	EP-A, B 0256909 JP-A- 63183549	24-02-88 28-07-88
FR-A-2326181	29-04-77	GB-A- 1520812 AT-B- 346828 AT-B- 349026 AT-B- 347426 AU-B- 511619 AU-A- 1818876 BE-A- 846880 CH-A- 614934 DE-A, C 2642511 JP-C- 1320501 JP-A- 52046058 JP-B- 60045186 LU-A- 75909 NL-A- 7610929 OA-A- 5444 SE-B- 431088 SE-A- 7610940 US-A- 4066686 US-A- 4127722 US-A- 4098824	09-08-78 27-11-78 12-03-79 27-12-78 28-08-80 06-04-78 01-04-77 28-12-79 14-04-77 29-05-86 12-04-77 08-10-85 11-05-77 05-04-77 31-03-81 16-01-84 03-04-77 03-01-78 28-11-78 04-07-78
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462 BE-A- 865468 CA-A- 1091679 CH-A- 628026 DE-A, C 2809625 JP-C- 1400453 JP-A- 53121724 JP-B- 62009103 LU-A- 79335 NL-A- 7803432 US-A- 4177290	11-02-81 02-10-78 16-12-80 15-02-82 05-10-78 28-09-87 24-10-78 26-02-87 28-09-78 03-10-78 04-12-79
FR-A-2528038	09-12-83	CA-A- 1199916 EP-A, B 0097071 JP-A- 59001459	28-01-86 28-12-83 06-01-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2606015	06-05-88	FR-A- 2602768 EP-A, B 0258134	19-02-88 02-03-88
FR-A-2602768	19-02-88	EP-A, B 0258134 FR-A- 2606015	02-03-88 06-05-88
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092 EP-A- 0547952 JP-A- 6065070	17-06-93 23-06-93 08-03-94
FR-A-2593809	07-08-87	CA-A- 1274543 EP-A, B 0233106 JP-A- 62190160 US-A- 4927855	25-09-90 19-08-87 20-08-87 22-05-90
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225 AU-A- 7843691 JP-A- 4230214 US-A- 5180745	20-12-91 19-12-91 19-08-92 19-01-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 94/00802

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/165

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 601 673 (LABORATOIRE LAFON) 22 Janvier 1988 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 326 181 (LABORATOIRE LAFON) 29 Avril 1977 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 Octobre 1978 cité dans la demande voir revendications ---	
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Septembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20.09.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 94/00802

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 528 038 (LABORATOIRE LAFON) 9 Décembre 1982 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 606 015 (LABORATOIRE LAFON) 6 Mai 1988 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 602 768 (LABORATOIRE LAFON) 19 Février 1988 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 Juin 1993 voir revendications ---	
A	FR,A,2 593 809 (LABORATOIRE LAFON) 7 Août 1987 voir revendications ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABORATOIRE LAFON) 18 Décembre 1991 voir revendications -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De... de Internationale No

PCT/FR 94/00802

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2601673	22-01-88	EP-A, B 0256909 JP-A- 63183549	24-02-88 28-07-88
FR-A-2326181	29-04-77	GB-A- 1520812 AT-B- 346828 AT-B- 349026 AT-B- 347426 AU-B- 511619 AU-A- 1818876 BE-A- 846880 CH-A- 614934 DE-A, C 2642511 JP-C- 1320501 JP-A- 52046058 JP-B- 60045186 LU-A- 75909 NL-A- 7610929 OA-A- 5444 SE-B- 431088 SE-A- 7610940 US-A- 4066686 US-A- 4127722 US-A- 4098824	09-08-78 27-11-78 12-03-79 27-12-78 28-08-80 06-04-78 01-04-77 28-12-79 14-04-77 29-05-86 12-04-77 08-10-85 11-05-77 05-04-77 31-03-81 16-01-84 03-04-77 03-01-78 28-11-78 04-07-78
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462 BE-A- 865468 CA-A- 1091679 CH-A- 628026 DE-A, C 2809625 JP-C- 1400453 JP-A- 53121724 JP-B- 62009103 LU-A- 79335 NL-A- 7803432 US-A- 4177290	11-02-81 02-10-78 16-12-80 15-02-82 05-10-78 28-09-87 24-10-78 26-02-87 28-09-78 03-10-78 04-12-79
FR-A-2528038	09-12-83	CA-A- 1199916 EP-A, B 0097071 JP-A- 59001459	28-01-86 28-12-83 06-01-84

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. de l'Internationale No

PCT/FR 94/00802

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2606015	06-05-88	FR-A- 2602768 EP-A, B 0258134	19-02-88 02-03-88
FR-A-2602768	19-02-88	EP-A, B 0258134 FR-A- 2606015	02-03-88 06-05-88
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092 EP-A- 0547952 JP-A- 6065070	17-06-93 23-06-93 08-03-94
FR-A-2593809	07-08-87	CA-A- 1274543 EP-A, B 0233106 JP-A- 62190160 US-A- 4927855	25-09-90 19-08-87 20-08-87 22-05-90
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225 AU-A- 7843691 JP-A- 4230214 US-A- 5180745	20-12-91 19-12-91 19-08-92 19-01-93

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.